

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

623

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Léon DELSART

Pharmacien des dispensaires de l'A. P.

Licencié ès-sciences naturelles

Assistant à la Faculté de Pharmacie

Né le 4 Juin 1885, à BELFORT (Territoire de Belfort)

**SOLUTIONS MERCURIELLES
ISOTONIQUES ET NEUTRES
INJECTABLES OU NON**

**LEUR PRÉPARATION ET LEUR ACTION
SUR LES ÉLÉMENTS DU SANG**

Président : Monsieur TIFFENEAU, professeur.

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Léon DELSART

Pharmacien des dispensaires de l'A. P.

Licencié ès-sciences naturelles

Assistant à la Faculté de Pharmacie

Né le 4 Juin 1885, à BELFORT (Territoire de Belfort)

SOLUTIONS MERCURIELLES
ISOTONIQUES ET NEUTRES
INJECTABLES OU NON

LEUR PRÉPARATION ET LEUR ACTION
SUR LES ÉLÉMENTS DU SANG

Président : Monsieur TIFFENEAU, professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1933

Doyen

ROUSSY.

I. — Professeurs

MM.

Anatomie
Anatomie médico-chirurgicale et Chirurgie expérimentale
Physiologie
Physique médicale
Chimie médicale
Bactériologie
Parasitologie et Histoire naturelle médicale
Pathologie et Thérapeutique générales
Pathologie médicale
Pathologie chirurgicale
Anatomie pathologique
Histologie
Pharmacologie et matière médicale
Thérapeutique
Hygiène et médecine préventive
Médecine légale
Histoire de la médecine et de la chirurgie

ROUVIERE.
PROUST.
BINET.
STROHL.
DESGREZ.
DEBRE.
BRUMPT.
BAUDOUIN.
CLERC.
MARION.
ROUSSY.
CHAMPY
TIFFENEAU.
LOEPER.
TANON.
BALTHAZARD.
LAIGNEL-

LAVASTINE

Pathologie expérimentale et comparée
Hydrologie et thérapeutique et climatologie

FIESSINGER.
Maur. VILLARET

Clinique médicale

CARNOT.
BEZANÇON.
ACHARD.

Hygiène et clinique de la première enfance
Clinique des maladies des enfants
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Clinique des maladies du système nerveux
Clinique des maladies infectieuses

Marcel LABBE.
LEREBOULLET.
NOBECOURT.
H. CLAUDE.

Clinique chirurgicale

GOUGEROT.
GUILLAIN.
LEMIERRE.

Clinique ophtalmologique

Clinique urologique

LENORMANT.
CUNEO.
GREGOIRE.

Clinique d'accouchements

GOSSET.
TERRIEN.
MARION.

Clinique gynécologique

Clinique chirurgicale infantile et orthopédie

Clinique thérapeutique médicale

Clinique oto-rhino-laryngologique

Clinique thérapeutique chirurgicale

Clinique propédeutique

Clinique de la Tuberculose

Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte

COUVELAIRE.
BRINDEAU.
JEANNIN.

J.-L. FAURE.
OMBREDANNE.
RATHERY.

LEMAITRE.
Pierre DUVAL.
SERGENT.

Léon BERNARD
MATHIEU.

HOVELACQUE.
MULON.

VERNE.

Professeurs sans chaire

II. — Agrégés en exercice

M^{me}.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
AUBERTIN .. Pathologie médicale.
BENARD Henri Pathologie médicale.
BROCC Pathologie chirurgicale.
BRULE Pathologie médicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CADENAT Pathologie chirurgicale.

MM.

CATHALA Pathologie médicale.
CHABROL Pathologie médicale.
CHAILLEY-
BERT. Physiologie.
CHEVALLIER . Pathologie médicale.
DOGNON Physique.
DONZELOT .. Pathologie médicale.



MM.	
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GASTINEL ..	Bactériologie.
GATELLIER ..	Pathologie chirurgicale.
De GAUDART	
d'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HALPHEN ...	Oto-rhino-laryngologie.
HARVIER ...	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBE Henri	Chimie biologique.
LAROCHE Guy	Pathologie médicale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.

MM.	
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
OBERLING ...	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHET, Fils..	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SEZARY	Dermatologie et syphi- lographie.
TROISIER	Pathologie expérimentale et comparée.
VALLERY-RADOT	Pathologie médicale (Pasteur) .
VAUDESCAL ..	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
LEQUEUX	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique.

MM.	
NEVEU-	
LEMAIRE	Parasitologie.
RETTNERER ...	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER.	Clinique chirurgicale.

MM.	
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LE LORIER ..	Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL.	Clinique obstétricale.
METZGER	—
GUÉNIOT.....	—

V. — Chargés de cours

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT, Agrégé	Stomatologie
LEDOUX LEBARD	Education physique.
WEILL-HALLE	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

En souvenir de leurs soins et de
leur dévouement.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

Pharmacien en Chef des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine

Je suis heureux de lui témoigner
ici ma reconnaissance pour les com-
plaisances qu'il eut pour moi du-
rant mes études médicales et pour
son indulgence dans l'appréciation
de ce travail.

A MES MAÎTRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR THIERRY.
MONSIEUR LE PROFESSEUR THIROLOIX †.
MONSIEUR LE DOCTEUR ARROU.
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LABBE
Membre de l'Académie de Médecine
MONSIEUR LE DOCTEUR CATHALA.
MONSIEUR LE PROFESSEUR TEISSIER †
Membre de l'Académie de Médecine

Respectueux souvenir et sincère
reconnaissance.

J'adresse mes plus sincères re-
merciements

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PICON
Pharmacien Chef des Hôpitaux

Pour la confiance qu'il m'a té-
moignée en m'offrant généreuse-
ment les ressources de son labora-
toire.

SOLUTIONS MERCURIELLES
ISOTONIQUES ET NEUTRES
INJECTABLES OU NON

INTRODUCTION

Les composés du mercure sont très nombreux, et leurs usages thérapeutiques sont multiples. Leurs solutions employées en injections ou en application sur les muqueuses sont ordinairement très douloureuses et j'ai pensé atténuer la douleur de ces solutions en les rendant isotoniques et neutres.

Je débiterai par l'étude des solutions injectables, ce sera même la partie la plus importante de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

SOLUTIONS INJECTABLES

Historique

Je ne m'arrêterai pas à l'étude des injections de corps insolubles qui ont été tant critiquées par DESESQUELLE (17) (18), et qu'il a qualifiées de non-sens thérapeutique. Cet auteur va même jusqu'à proscrire les solutions huileuses.

Un historique et une critique des solutions mercurielles injectables ont été faites par DESESQUELLE (19 à 22), BARDON (4), BERLIOZ (7). Ces auteurs signalent que les solutions mercurielles sont très souvent douloureuses et donnent des nodosités parce qu'elles sont acides et précipitent les albumines *in vitro*. Même opinion de LAFAY (38), JULIEN (37), LÉGER (49), RUPP et HERMANN (61). Ces auteurs proposent quelques moyens pour rendre ces injections moins douloureuses. L'addition d'un caustique tel que le gaïacol, peut donner des accidents. De même DESESQUELLE repousse l'addition d'un anesthésique tel que la cocaïne. A propos du benzoate, il cherche à corriger le défaut d'isotonie par addition de chlorure de sodium, et il constate en même temps que cette addition diminue l'acidité et les chances de nodosité ; cette addition donne des solutions qui coagulent moins l'albumine,

car elles sont moins acides. BARDON (4) constate que l'isotonie n'est pas le seul moyen d'avoir des solutions indolores, il y a autre chose.

En 1910, LAFAY et DESMOULIÈRES (39) constatent la disparition de la thérapeutique de beaucoup de composés à cause de la douleur de l'injection (BARTHÉLEMY, LAFAY, LÉVY-BING : 5) ; et ils proposent un nouveau moyen d'atténuer la douleur par l'addition de 10 % de saccharose. Il est certain que l'acidité joue un grand rôle dans la douleur des injections, et plus que le manque d'isotonie, comme l'avait constaté DESESQUELLE, et que cette acidité est la cause de la précipitation de l'albumine et de la formation des nodules.

Mais du temps de DESESQUELLE, 1903-1904, la théorie de l'acidité ionique n'existait pas encore. Plus récemment, ROY (60) étudie l'acidité ionique de quelques solutions injectables et constate qu'en dehors de certaines limites de pH, les solutions coagulent l'albumine et sont douloureuses. GENEVET (30) fait des recherches physico-chimiques sur les sérums artificiels ; mais ces auteurs ne se bornent qu'à des constatations, sans chercher à modifier l'acidité de ces solutions. Tant est si grand le prestige des corps plus ou moins cristallisés, qu'on préfère parfois chercher des combinaisons nouvelles indolores plutôt que de corriger par des moyens simples les solutions des médicaments courants.

Je me suis donc proposé dans cette thèse d'établir des formules de solution de sels de mercure qui répondent aux conditions d'isotonie et d'acidité ionique du sang.

Méthodes générales

Isotonie

La recherche de l'isotonie d'une solution peut se faire en général par trois méthodes :

par les hématies,
par osmose,
par cryoscopie.

La recherche de l'isotonie par le seuil de l'hémolyse ne correspond pas à la réalité, car si une solution de NaCl est isotonique à 8,5 0/00, l'hémolyse ne se produit qu'entre 5 à 6 0/00. Il faudrait recourir à l'observation de la déformation des hématies au microscope, ce qui est peu pratique. De plus, les sels de mercure agissent sur les éléments du sang ; le chlorure coagule les albumines ; les bromures et iodures provoquent l'hémolyse à doses très diluées, 1/4000^e et plus ; cette méthode ne peut ici donner de bons résultats.

J'ai recherché l'isotonie des solutions par osmose. J'ai essayé des membranes diverses : vessie, porcelaines poreuses, cellophane, collodion ; c'est cette dernière membrane qui m'a donné les résultats les plus manifestes et les plus rapides. Je trempe l'extrémité d'un tube à entonnoir dans du collodion : après dessiccation il reste une membrane très adhérente et très résistante.

J'ai recherché aussi l'isotonie par la cryoscopie, par la recherche de la température maxima après surfusion.

Les deux méthodes de recherche de l'isotonie par osmose et par cryoscopie donnent des résultats concordants ; la méthode par cryoscopie est plus rapide et plus précise ; c'est cette dernière que j'emploierai le plus souvent.

Etude de l'acidité

J'ai employé la méthode colorimétrique de SÖRENSEN, CLARK et LUBS, dont GUILLAUMAIN a donné un exposé pratique (34).

Les solutions témoins seront préparées avec de l'eau distillée et récemment bouillie dont l'acidité ionique, d'après ROY (60), est suffisamment constante.

L'échelle colorimétrique sera constituée par un mélange de phosphate monopotassique et disodique N/15.

PO_4KH_2 est un corps assez stable ; on en fait une solution à 9,078 0/00.

$\text{PO}_4\text{Na}_2\text{H}$ a une hydratation variable ; on se sert de $\text{PO}_4\text{Na}_2\text{H}$, 2 H_2O obtenu, comme SÖRENSEN l'a indiqué (62), par exposition à l'air une ou deux semaines à 18-22 degrés ; on en fait une solution à 11,876 par litre. Puis on prépare les mélanges suivants, en retenant plus particulièrement les mélanges les plus rapprochés du pH du sang : 7,4 en moyenne.

PO_4KH_2 N/15	$\text{PO}_4\text{Na}_2\text{H}$ N/15	pH
57	43	6,7
32	68	7,1
23	77	7,3
19	81	7,4
15,8	84,2	7,5
11	89	7 7
5,6	94,4	8,1

Le pH 7,4 est compris dans le virage au rouge de phénol, je me servirai de ce colorant comme indicateur suivant la formule classique :

Solution mère de rouge de phénol :

Rouge de phénol.....	0 cc. 1
NaOH N/20.....	5 cc. 7
Eau distillée bouillie, q. s. pr.	25 cc.

Pour l'usage, diluer la solution mère au 1/20^e.

Pour déterminer le pH d'une solution, on mélange :

Solution à étalon ou à étudier.....	10 cc.
Colorant.	X gttes.

Pour la détermination d'autres pH, je me suis servi d'autres colorants de la série de CLARCK, dans les conditions habituelles.

Pour la détermination de pH de solutions très colorées, telles que celles de mercurochrome, j'ai dû employer la méthode électrique.

Etude de la coagulation et de l'hémolyse

Après avoir mis au point une formule isotonique et neutre, j'en ai éprouvé les propriétés biologiques. Pour les injections, il y a deux propriétés importantes : la coagulation du sérum et l'hémolyse.

Pour étudier la coagulation, je me suis servi de sérum sanguin, du sérum thérapeutique périmé.

Pour l'étude de l'hémolyse, je me suis servi d'une suspension d'hématies. PARIS et DESMOULIÈRES (54) se servent pour diluer le sérum hémolytique de solution de fluorure de sodium à 5,75 0/00. RONCHÈSE et LANTEMOS (58) n'obtiennent de bons résultats qu'avec une solution neutralisée.

Cette solution à 5,75 0/00 n'est pas hémolytique ; mais pour avoir une solution de fluorure de sodium de même point cryoscopique qu'une solution de chlorure de sodium à 8 0/00, il faut 7,5 de fluorure. Je me suis donc servi d'une solution de fluorure de sodium à 7,5 0/00, et que je neutralisais en employant le rouge de phénol comme indicateur.

Cette solution n'altère pas le pouvoir hémolytique des solutions mercurielles.

Une suspension d'hématies dans ce liquide se conserve une à deux semaines ; au bout de ce temps, l'hémoglobine diffuse, s'altère et brunit. Les hématies restent encore inaltérées deux semaines environ, la concentration en fluorure étant assez forte pour retarder un développement microbien.

Je ne ferai que signaler les solutions colloïdales, qui d'ailleurs sont peu nombreuses, telles que mercure métallique et composés mercurieux ; puis j'étudierai les composés minéraux mercuriques et les composés organiques.

Mercure métallique

On a préparé le mercure colloïdal par voie électrique et par voie chimique. Malgré toutes les tentatives, il semble bien difficile de préparer une solution colloïdale de mercure pur : par voie électrique, il faut ajouter un stabilisateur ; par voie chimique, le corps reste toujours imprégné de réactif. Et même avec toutes ces précautions, les solutions ne se conservent pas assez longtemps à un titre constant.

On a décrit autrefois des préparations appelées « mercure soluble », qui ne sont en réalité que des préparations plus ou moins colloïdales d'oxyde mercurieux.

I. — Composés minéraux

Composés mercureux

On ne peut songer à utiliser en injection les solutions aqueuses de sels mercureux, car on ne connaît actuellement qu'un seul composé mercureux soluble, l'azotate ; mais sa réaction acide et l'impossibilité d'alcaliniser ses solutions sans précipitation, font rejeter son emploi.

On a utilisé l'oxalate et le salicylate ; ces composés sont insolubles en milieu neutre, quel que soit le corps adjuvant. On a signalé un oxalate double, mais il n'est pas assez soluble.

VON HEYDEN a essayé de préparer des solutions colloïdales « stables » de chlorure et d'iodure mercureux (35). Il mélange de l'azotate mercureux avec le chlorure ou l'iodure de sodium en présence de peptone ; il obtient un précipité colloïdal « soluble dans les alcalis » et précipitable de ses solutions par un acide ou l'alcool. Il le sépare de ses solutions par dialyse et pour l'usage, il dissout le précipité dans l'eau faiblement alcaline. Le précipité de chlorure mercureux est appelé Calométol. D'après l'auteur, ce corps contient 80 % de calomel.

La peptone semble avoir deux avantages : faciliter l'état colloïdal du calomel et ensuite retarder le noircissement du calomel par la soude. Quoi qu'il en soit,

ce corps ne semble pas avoir les qualités que lui donne son auteur, en particulier la stabilité.

CHICANDARD (12) signale l'action réductrice des peptones sur le sublimé avec formation de « chloropeptonate mercurieux, soluble dans les chlorures alcalins et l'acide chlorhydrique ». Le sublimé précipite bien la peptone en milieu acide, ce précipité est soluble dans le chlorure de sodium, mais moins dans l'acide chlorhydrique ; et au début du contact le composé reste à l'état de sel mercurique. Ce n'est que plus tard, après quelques jours, lorsque la lumière a exercé son action réductrice, que l'on remarque d'abord un louche blanc qui augmente peu à peu, qui se précipite et qui est du calomel.

Composés mercuriques

BICHLORURE DE MERCURE

Le bichlorure de mercure est un sel très courant en thérapeutique et sert à préparer beaucoup d'autres sels et beaucoup de solutions.

On a tenté autrefois les injections de sublimé : BARDON (4), DESESQUELLE (19) (20) et d'autres auteurs s'accordent pour dire que ces solutions sont douloureuses et coagulent l'albumine. D'après ROY (59), le pH d'une solution à 1 % est 3,6.

MÉTAYER en 1900 (53) signale que, par addition de NaCl, les injections hypodermiques de sublimé sont moins douloureuses, ne donnent pas de nodosité et sont moins acides. En 1903, DESESQUELLE (19), BARDON (4), JULIEN (37) remarquent que l'addition de NaCl rend les solutions moins acides et moins précipitables par les alcalis. Ces auteurs pensaient que si ces solutions sont moins douloureuses, c'est qu'elles se rapprochaient de l'isotonie du sang ; mais, malgré tout, ils concluaient : « La réputation des injections de bichlorure d'être indolores même en milieu isotonique est surfaite ». L'expérience montre, en effet, que le manque d'isotonie est beaucoup plus supportable que le manque de neutralité.

On a essayé de remédier à la douleur en injectant des solutions étendues : injection de CHÉRON 0,25/100 (11), puis sérum CHÉRON au 1/1.000^e et phéniqué. MAURANGE 0,05/100.

L'addition de NaCl rend les injections moins douloureuses.

LUCKASIEWICZ, en 1889, propose la formule suivante :

HgCl ²	0,5
NaCl.	0,5
H ² O.	10

qu'il prétend indolore ; c'est également l'opinion de CHÉRON (11) et de MÉTAYER (53). C'est la concentration la plus forte qu'on ait tenté en injection hypodermique. Son pH est 7,1.

Bien d'autres auteurs ont essayé des formules moins concentrées : DESESQUELLE (19) (20), BARDON (4), JULIEN (37), RUPP et HERMANN (61) s'accordent à dire que NaCl atténue la douleur, parce qu'il diminue l'acidité et en partie la coagulation de l'albumine, comme l'avait remarqué LASSAIGUE en 1837 (48).

On a également essayé d'atténuer la douleur par un caustique, du phénol, comme dans la formule de CHÉRON (11), ce procédé est abandonné.

On ne peut que constater que toutes ces formules tant vantées ne sont plus utilisées actuellement.

BERLIOZ (7) a proposé un oxychlorure ; c'est toujours le prestige du composé plus ou moins défini qu'on isole d'une solution et qu'on dissout ensuite. Il est possible d'alcaliniser une solution de sublimé après addition de NaCl. C'est une propriété du sel d'ALEMBROTH, chlorure de mercure et d'ammoniaque, de ne pas précipiter par les alcalis. BERLIOZ propose même HgO dissout dans NH_4Cl ; on peut hésiter à injecter un sel ammoniacal. L'addition de NaCl permet donc d'alcaliniser une solution de sublimé sans trop élever la concentration saline.

Il s'ensuit un état dissimulé du mercure aux alcalis et aux iodures alcalins, comme l'a relaté M. DELÉPINE (14) et qui n'est pas particulier aux composés organiques.

Quoique le sang ait une concentration saline correspondant à 8,5 0/00 de NaCl, il est d'usage d'injecter la solution à 8 0/00 du Codex appelée sérum physiologique. Par la cryoscopie, l'abaissement du point de congélation est $\text{Dt} = 0,51$. J'ai recherché la concentration de la solution de sublimé et chlorure de so-

dium donnant ce même point de congélation. Très souvent, on dose les solutions mercurielles à 1 % de Hg, je me bornerai à cette concentration :

1 % de Hg correspond à 1,355 de HgCl_2 %.

La quantité de NaCl qu'il faut ajouter pour avoir un abaissement de $\text{Dt} = 0,51$ est 0,75.

La formule de solution isotonique de sublimé à 1 % de Hg est donc la suivante :

HgCl_2	1,355
NaCl.	0,75
N^2O , q. s. pr.....	100 cc.

Par osmose, cette solution équilibre une solution de chlorure de sodium à 8 0/00.

Il reste à amener cette solution au pH 7,4 ; pour cela, il faut ajouter à la solution 6 cc. de NaOH N/100.

La formule définitive de la solution isotonique et neutre de HgCl_2 à 0,01 de Hg par cc. sera donc :

HgCl_2	1,35
NaCl.	0,75
NaOH N/100.....	6 cc.
H^2O , q. s. pr.....	100 cc.

L'addition de NaCl permet d'alcaliniser en partie la solution sans précipitation de HgO .

Cette solution coagule le sérum dans certaines conditions : en ajoutant du sérum à cette solution, il y a coagulation. En ajoutant un peu de solution mercurielle à du sérum, il n'y a pas au début de coagulation, car le précipité est soluble dans un excès d'albumine.

En ajoutant un peu de sang à cette solution, il y a coagulation, et après dépôt du précipité, le liquide surnageant est rouge par suite de l'hémolyse.

Malgré tout, cette solution est douloureuse.

Nous aurons l'occasion de reparler du bichlorure de mercure à propos du benzoate, peptonate, albuminate.

BIBROMURE DE MERCURE

LAFAY a fait l'histoire de ce sel (40).

Ce sel est peu soluble dans l'eau, 4 0/00, plus soluble dans les solutions de chlorure de sodium et surtout de bromure.

VICARIO, NITTIS donnent une solution au bromure ;
POLTAVTZEW, LARINE donnent une solution au chlorure.

LAFAY prétend que les solutions au chlorure sont moins douloureuses que celles au bromure. LEREDDE (50) trouve ce composé actif et peu douloureux ; PELON (55) vante également ce corps. DALIMIER (13) précise certains points, en essayant trois solutions :

Bibromure.	1	
NaCl.	0,48	est indolore, mais peu actif.
H ² O.	100	
Bibromure.	1,8	contenant 1 de Hg.
NaCl.	0,6	
H ² O.	100	est actif et douloureux.
Bibromure.	1,8	
NaBr, 2 H ² O.	1,4	= NaBr 1.
H ² O.	100	est actif et indolore.

Or la première solution a pour pH 7,2 et est coagulante.

La seconde, 6,8, est coagulante.

La troisième, 7,8, n'est pas coagulante.

Nous voyons par cet exemple que la douleur de l'injection est surtout provoquée par l'absence de neutralité et par la coagulation de l'albumine.

La solution de NaBr ayant le même point cryoscopique que la solution de NaCl à 8 0/00 contient 15 0/00 de NaBr ; par osmose, ces deux solutions s'équilibrent.

Pour avoir une solution de HgBr^2 contenant 0,01 de g par cc., il en faut 1,80.

Pour avoir une solution de HgBr^2 à 1 m. 80 et donnant un abaissement cryoscopique de 0,51, il faut ajouter 1,75 de NaBr ; c'est-à-dire plus que pour une solution isotonique. Par osmose on obtient les mêmes chiffres.

Pour rendre cette solution au pH 7,4, il faut ajouter 9 cc. HCl N/1000.

Nous avons donc la formule suivante :

HgBr^2	1,8 (=1 gr. de Hg).
NaBr.	1,75
HCl N/1000.....	9 cc.
H^2O , q. s. pr.....	100 cc.

Cette solution hémolyse sans coaguler.

BIODURE DE MERCURE

Le biiodure de mercure est un corps insoluble dans l'eau, soluble en présence d'iodures alcalins.

BARTHÉLEMY, LAFAY, LÉVY-BING (6) ont donné un historique de ce sel ; ces auteurs (38) (6) (41) (42) et bien d'autres, DESESQUELLE (22), BARDON (4) vantent ce composé comme le moins douloureux.

Le biiodure de mercure est dissout dans l'iodure de sodium en général.

En 1909, LAFAY propose la formule suivante (6) :

HgI ²	0,01-0,03
NaI officinal (contenant donc 1/100 ^e de CO ³ Na ²) . .	0,01-0,03
H ² O, q. s. pr.	1 cc.

D'après l'auteur, la quantité d'iodure est très suffisante pour dissoudre l'iodure de mercure ; mais cet excès est utile pour empêcher la dissociation du composé HgI² NaI par dilution dans le sang et la précipitation de HgI². Cet inconvénient est peu probable, car l'albumine empêche la précipitation de HgI².

Mon collègue et ami MINOT m'avait donné autrefois un procédé pour atténuer la douleur des injections de biiodure : c'était de mettre juste la quantité d'iodure de sodium pour dissoudre le biiodure ; cette solution était très bien tolérée et n'a jamais donné d'accidents.

Voici le pH de ces différentes solutions :

Solution LAFAY à :

3 %	8,1
2 %	8,2
1 %	8,2

Solution MINOT :

HgI ₂	2	
NaI	1,5	
H ₂ O, q. s. pr.....	100	pH : 7,8
HgI ₂	1	
NaI	0,75	
H ₂ O.....	100	pH : 7,9

La solution de NaI, dont Dt = 0,51, contient 20 0/00 de ce sel.

Cette solution équilibre en effet par osmose une solution contenant 8 0/00 de NaCl.

Pour avoir une solution contenant 0,01 de Hg par cc., il faut 2,27 de HgI₂.

Pour avoir une solution de HgI₂ à 2,27 % donnant un abaissement de température de 0,51, il faut ajouter 2,45 de NaI.

Cette solution, par osmose, équilibre une solution de NaI 2 % quoique contenant davantage de NaI. Il y aurait formation d'un sel double qui, pour une molécule de HgI₂, contient plus d'une molécule de NaI.

Enfin, pour que cette solution soit neutre, il faut ajouter 13 cc. % de HCl N/1000.

On a donc la formule suivante :

HgI ₂	2,27
NaI	2,45
HCl N/1000.....	13 cc.
H ₂ O, q. s. pr.....	100 cc.

Cette solution ne produit pas de précipité avec le sérum sanguin ni avec le sang, et même elle dissout très bien le précipité obtenu par le sérum dans une solution de sublimé ; l'iodure agirait comme anticoagulant.

Cette solution est, en effet, très hémolytique : en faisant le mélange suivant :

Sérum à 9 0/00.....	10 cc.
Solution de HgI^2	XV gttes

Il y a hémolyse en 5 minutes.

Avec XII gouttes, l'hémolyse est complète en 10 minutes.

Avec IX gouttes, l'hémolyse est complète en 15 minutes.

Avec III gouttes, l'hémolyse est complète en 25 minutes.

C'est-à-dire une concentration de 5/20.000.

Cette solution est peu douloureuse.

On compare souvent la douleur provoquée par un composé mercuriel avec celle de l'iodure de mercure; dans le cas de l'iodure de mercure, la douleur dépend plus des qualités de la solution que de l'iodure lui-même ; les solutions d'iodure de mercure sont très variables comme douleur suivant la composition du véhicule : c'est ainsi que la solution des Hôpitaux militaires est très douloureuse, car très alcaline. On injecte une solution et non pas un produit ; on ne compare pas deux produits mais deux solutions ; c'est-à-dire que pour comparer deux produits, il faut, pour être complet, donner les formules des solutions à comparer.

La solution d'iodure et phosphate des Hôpitaux militaires sera étudiée plus loin avec le phosphate.

L'OXYDE DE MERCURE est un peu soluble dans une solution de chlorure alcalin ; BERLIOZ (7) a proposé une formule d'oxychlorure plus ou moins défini. Une telle formule à base de HgO est superflue depuis sa possibilité d'alcaliniser convenablement une solution de chlorure mercurique, et la nécessité d'ajouter un sel alcalin pour rendre la solution isotonique.

Le SULFATE DE MERCURE n'est soluble qu'en milieu acide ; l'addition de sulfate de soude ne donne pas la possibilité d'alcaliniser ces solutions sans précipité.

DRESER a proposé l'HYPOSULFITE DOUBLE DE MERCURE ET SODIUM. Ce corps est instable en donnant du sulfure. D'ailleurs l'introduction d'un hyposulfite dans l'organisme ne répond à aucune nécessité.

L'AZOTATE DE MERCURE donne lieu aux mêmes réflexions que le sulfate.

Le PHOSPHATE DE MERCURE est un corps insoluble dans l'eau, insoluble dans une solution de phosphate, soluble dans une solution de chlorure alcalin ; cela revient à mélanger du sublimé et un phosphate. L'addition de phosphate ne parvient pas à supprimer le grand inconvénient du sublimé qui est la coagulation de l'albumine ; l'addition de phosphate ne présente donc pas d'avantage sur la solution de sublimé établie plus haut.

YVON a proposé :

HgI ²	1
NaI.	1
Phosphate de soude.....	0,5
H ² O.	100

L'addition de phosphate à une solution de biiodure n'empêche pas l'hémolyse due au biiodure.

TORILLON, GAILLARD, YVON en 1880 ont proposé l'addition de phosphate disodique à la solution de biiodure ; c'est la formule des Hôpitaux militaires :

HgI ²	1
NaI	1
PO ⁴ Na ² , 12 H ² O	2
NaCl	0,7
H ² O	100

Cette solution est très hypertonique : Dt = 0,90.

Elle hémolyse lentement malgré l'hypertonie, grâce au pouvoir hémolytique propre du biiodure.

Elle est très alcaline : d'après ROY (60), son pH est 8,85, et pour la neutraliser il faut 1 cc. HCl N/10 pour 10 cc.

Elle est, en effet, très douloureuse et alcaline, même sans phosphate, il est difficile de connaître la raison de cette addition.

L'étude de l'ARSÉNIATE DE MERCURE est semblable à celle du phosphate.

Atténuation de l'Hémolyse des solutions minérales

Parmi les composés minéraux du mercure, on ne peut guère retenir que les trois composés halogénés, et les formules établies plus haut sont celles qui conviennent le mieux aux injections, et si elles ne sont pas complètement indolores, elles sont très supportables.

Leur inconvénient est pour le chlorure la coagulation du sérum et par les bromure et iodure, l'hémolyse. On peut, jusqu'à un certain point, atténuer ces inconvénients en mélangeant ces solutions.

Si à la solution de chlorure on ajoute la solution d'iodure, on a un précipité de HgI^2 . Si à la solution d'iodure, on ajoute la solution de chlorure, on n'a pas de suite un précipité grâce à l'excès de iodure qu'il y a dans la solution. A 10 cc. de solution de biiodure, on peut ajouter ainsi 2 cc. 3 de chlorure sans avoir de précipité ; mais cette solution est hémolytique.

On peut mélanger les solutions de chlorure et bromure sans changer le point cryoscopique, et la solution contient toujours 1 % d'Hg. Ces mélanges coagulent ou hémolysent suivant les proportions de chlorure et de bromure : je crois plus prudent d'employer la solution hémolytique et la limite de l'hémolyse est atteinte avec une solution contenant 3 parties de chlorure pour 7 parties de bromure. Mais ce mélange est alcalin, et pour ramener cette solution au pH normal, il faut ajouter encore 2 cc. % de HCl N/100.

En définitive, la solution paraît compliquée ; et on peut réaliser une solution contenant les mêmes proportions de Cl, Hg, Br, Na par la formule suivante :

HgBr ²	1,80
NaBr.	0,915
NaCl.	0,4
HCl N/1000.....	4 cc.
H ² O, q. s. pr.....	100 cc.

II. — Composés organiques

Les composés organiques du mercure sont classés en trois catégories :

1° Les sels vrais ionisables : acétate, benzoate, salicylate vrai.

2° Les composés semi-complexes où les alcalis ne précipitent pas l'oxyde de mercure : s'il y a un précipité, ce n'est pas de l'oxyde : cyanure.

3° Composés complexes où le mercure n'est précipité ni par les alcalis ni par l'hydrogène sulfuré.

Je ne discuterai pas les formules chimiques de ces composés, j'étudierai leurs solutions d'après le composé organique ajouté :

Composés non azotés : série linéaire, série cyclique.

Composés azotés.

Composés arsenicaux.

Dans la série linéaire, on emploie surtout le saccharose et les différents sels vrais.

Composés non azotés

Série linéaire

SACCHAROSE

En 1910, LAFAY (43) propose de diminuer la douleur par addition de saccharose. En effet, ROY (60), GENEVET (30) constatent que les sucres déplacent le pH.

D'après ROY, le sérum glucosé fait avec une eau de pH 6,85 a un pH 6,50.

Le sérum saccharosé a un pH 6,30.

D'après GENEVET, le saccharose élève le pH et le lactose l'abaisse.

Dans une solution de sublimé, le saccharose n'empêche pas la précipitation de HgO par les alcalis, ni la coagulation des albumines.

LAFAY ajoute 10 % de saccharose dans les solutions de biiodure ; voici le résultat de cette addition :

HgI ²	NaI	Saccharose	H ² O	Dt	pH
1	1		100	0,25	8,2
3	3		100	0,81	8,1
1	1	10	100	0,90	8,7
3	3	10	100	1,36	8,2

Le saccharose élève beaucoup la concentration saline, augmente le pH, atténue très peu l'hémolyse et modifie peu la douleur.

Parmi les SELS ORGANIQUES DE MERCURE DE LA SÉRIE LINÉAIRE, on a employé le formiate, acétate, lactate, oxalate, tartrate, citrate, quinate ; ces sels sont plus ou moins solubles dans l'eau et sont des sels vrais précipitant HgO par les alcalis.

Le glycérophosphate est insoluble dans l'eau, mais soluble dans les solutions de chlorure de sodium en régénérant le sublimé. L'oléate, les résinates sont insolubles dans l'eau et les corps gras.

L'acétate de mercure est surtout utilisé comme réactif pour préparer par précipitation les autres composés organiques de mercure. Beaucoup de ces composés sont préparés par double décomposition entre l'acétate et le sel organique alcalin, et on obtient un précipité. Très souvent ce précipité est soluble dans le chlorure de sodium, c'est pour cela que, si l'on veut préparer ces composés par double décomposition, on emploie l'acétate plutôt que le chlorure mercurique.

SERIE CYCLIQUE

Phénols

On a décrit beaucoup de combinaisons mercurielles de phénols ; DESESQUELLE attribuait au phénol une propriété analgésique. Lui-même en a préparé quelques-uns (39) (40) (41) par l'action du sublimé et d'une solution aqueuse de « phénate alcalin ». D'autres auteurs préparent de semblables combinaisons par l'action de l'acétate sur une solution de phénol ; ils ont ainsi des pyrocathéchine-acétate, thymol-acétate. A. et L. LUMIÈRE en ont préparé par l'action des phénols sur l'oxyde de mercure (42). Ces corps sont ordinairement insolubles dans l'eau et sont employés en suspension huileuse. Ils sont cependant solubles dans les solutions aqueuses de chlorure de sodium ou dans les alcalis ; mais il faut trop de sel ou d'alcali pour composer une solution isotonique et neutre.

Les dérivés des phtaléines seront étudiés après le salicylate, car le salicylate a servi de sujet d'étude pour les dérivés organiques du mercure.

ACIDES CYCLIQUES

Il faut distinguer les acides à fonction simple, tel que le benzoate et les acides phénols.

L'histoire du BENZOATE paraît définitivement réglée; M. DELÉPINE (15) a montré que la solution dans le chlorure de sodium, la seule solution pratique, n'aboutissait qu'à la régénération du sublimé.

SALICYLATES DE MERCURE

GRANDVAL et LAJOUX ont longuement étudié le salicylate de mercure (40) (50). Il y a deux salicylates : le salicylate normal, appelé aussi neutre parce qu'il contient deux molécules d'acide salicylique pour une de mercure, et un autre appelé basique, qui contient une molécule d'acide salicylique pour une de mercure.

Le premier se prépare comme le benzoate par précipitation de l'acétate de mercure par le salicylate de soude. Il est insoluble dans l'eau. C'est un sel vrai formant HgO par les alcalis. Il est soluble dans une solution de chlorure de sodium ; cette solution a même été usitée (36) ; comme pour le benzoate, il y a régénération du sublimé.

Le salicylate basique figure dans plusieurs pharmacopées ; mais aucune ne donne sa préparation ni de formule de solution.

Le salicylate basique s'obtient de deux façons :

1° En chauffant le salicylate neutre ; il y a formation de salicylate basique et libération d'une molécule d'acide salicylique.

2° En chauffant une molécule d'oxyde de mercure et deux d'acide salicylique ; cet excès d'acide est nécessaire. La coloration jaune de l'oxyde disparaît, il se forme le salicylate insoluble et l'excès d'acide salicylique se sépare en même temps.

Quel que soit le mode de préparation, on a un mélange de salicylate basique et d'acide salicylique ; on élimine l'acide soit par l'eau chaude, une solution de

bicarbonate de soude ou par l'éther. LAJOUX faisait remarquer (50) que le simple contact de l'éther suffisait pour transformer le salicylate neutre en salicylate basique.

Ce composé a servi de sujet d'étude pour la constitution des sels complexes de mercure. RAPILLY l'a récemment étudié (57).

D'après LAJOUX (50), les solubilités du salicylate de mercure sont les suivantes : légèrement soluble dans l'ammoniaque, très soluble dans les solutions de chlorure et d'iodure de sodium.

J'ai trouvé ce corps plus soluble dans l'ammoniaque que dans la soude pour une même concentration en alcali ; il n'est soluble dans les halogénures alcalins qu'en solution assez concentrée ; il est plus soluble dans les sels ammoniacaux que dans les sels de sodium. De plus, dans ces différents solvants, il est plus soluble à chaud qu'à froid.

Le salicylate de mercure doit contenir pratiquement 54,8 % de Hg (Codex étrangers), théoriquement 59,52 %, d'après LAJOUX.

LAJOUX donne deux formules de solutions de salicylate de mercure : l'une au benzoate d'ammoniaque et l'autre au salicylate d'ammoniaque (47). Je n'ai étudié que celle au salicylate.

On prépare extemporanément une solution de salicylate d'ammoniaque à 4 %, de la façon suivante :

Acide salicylique.....	3,561
NH ³ dilué au 1/10, environ.....	25 cc.
H ² O, q. s. pr.....	100 cc.

Cette solution d'ammoniaque dilué au 1/10 n'est pas l'ammoniaque dilué 1/10 du Codex 1908 ; c'est l'ammoniaque officinal dilué au 1/10.

Pour faire la solution de salicylate de mercure, LAJOUX donne la formule suivante :

Salicylate de mercure.....	1 cc.
Sol. de salicylate d'ammoniaque (c'est-à-dire 2 gr.)	50 cc.
NH ³ dilué, environ.....	LXIV gttes
H ² O, q. s. pr.....	100 cc.

Finalement, la solution obtenue n'est pas très limpide ; c'est même l'aveu de LAJOUX. Cette solution abandonne rapidement un léger précipité gris qui serait de l'oxyde mercurieux.

Les caractéristiques de cette solution sont les suivantes :

Dt.	0,52
pH.	8

D'après LAJOUX, cette solution devait être douloureuse, puisque sa formule contient de la cocaïne.

J'ai recherché une formule qui contienne 1 % de Hg. Pour cela, je me suis servi de l'autre procédé de préparation du salicylate de mercure, celui qui combine l'oxyde de mercure et l'acide salicylique. Mais je n'isolais pas le salicylate de mercure de l'excès d'acide salicylique, je me servais de cet excès pour le transformer en salicylate de soude ou d'ammoniaque nécessaire à la solution du salicylate de mercure.

Pour avoir 1 gr. de Hg., il faut 1,08 de HgO ; pour transformer une molécule en salicylate, il faut deux molécules, c'est-à-dire 1,39. Dans la réaction, la moitié de l'acide sera régénérée, et il se formera théoriquement 1,68 de salicylate de mercure. Pour dissoudre cette quantité, il faut le double de salicylate d'ammoniaque 3,36, qui contiennent 2,98 d'acide salicylique. Finalement, pour 1,08 de HgO, il faudra 3,7 d'acide salicylique.

Pour cette préparation, LAJOUX recommande de mélanger préalablement au mortier l'oxyde de mercure

et l'acide salicylique et d'ajouter peu à peu le mélange dans l'eau bouillante. Cette méthode accélère la réaction, car l'oxyde de mercure se trouve souvent en agglomérations qu'il serait par la suite difficile de transformer. La réaction demande ainsi 15 à 20 minutes ; il ne reste plus qu'à mettre un alcali pour former un salicylate alcalin et dissoudre le salicylate de mercure.

Pour cette dissolution l'ammoniaque paraît donner plus facilement de meilleurs résultats que la soude : il faut ajouter environ 5 cc. 3 d'ammoniaque dilué du Codex.

En définitive, la formule est la suivante :

HgO.	1,08
Acide salicylique.....	3,7
NH ³ dilué Codex.....	5,3
H ² O, q. s. pr.	100 cc.

Les caractéristiques de cette solution sont les suivantes :

Dt.	0,87
pH.	8,8

La solution obtenue est encore louche. Elle s'éclaircit à chaud, ou par addition d'une grande quantité de chlorure alcalin ou mieux d'iodure. En tout cas, la solution est très hypertonique.

Il est donc bien difficile d'obtenir avec le salicylate de mercure une solution isotonique et neutre.

Depuis longtemps, on a cherché un composé mercuriel peu toxique qui puisse être injecté en grande quantité et qui dispense de l'injection quotidienne. Le salicylate surtout a été proposé dans ce but. Mais ce corps a aussi des propriétés diurétiques et est rapidement éliminé (47) ; et finalement son emploi ne dispense pas de l'injection quotidienne.

On a aussi proposé le méthyl-salicylate (LAJOUX), l'anisate, le gallate, le tannate ; tous ces composés sont insolubles dans l'eau. Leur solubilité est comparable à celle du salicylate ; de plus, ils sont peu stables (52).

Le MERCUROCHROME étudié est le produit fourni par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris.

Il est, dit-on, soluble dans 10 parties d'eau ; il forme avec l'eau une solution colloïdale dont il est difficile d'apprécier le coefficient de solubilité.

Il participe aux caractères de solubilité des phtaléines ; il précipite par les acides, et n'est soluble que dans les alcalis.

La solution précipite lentement par le sulfhydrate d'ammoniaque.

Pour faire une solution de mercurochrome contenant 1 % de Hg, il faut 3,76 % de mercurochrome.

Pour que cette solution soit isotonique, il faut y ajouter 0,42 % de NaCl. On a donc la formule suivante :

Mercurochrome.	3,76
NaCl.	0,42
H ² O, q. s. pr.	100 cc.

Cette solution est très colorée, il est impossible de rechercher son pH par la méthode colorimétrique ; il faut la méthode électrique. L'électrode à hydrogène ne donne pas de résultat satisfaisant, il a fallu employer les électrodes à quinhydron. Par cette méthode, on constate que la solution précitée est presque neutre, très peu acide.

Finalement, la solution isotonique et neutre de mercurochrome sera :

Mercurochrome.	3,75
NaCl.	0,42
NaOH N/10.	4 cc.
H ² O, q. s. pr.	100 cc.

Cette solution ne précipite pas le sérum.

Pour rechercher le pouvoir hémolytique, j'ai ajouté quelques hématies à la solution et le lendemain j'ai examiné le sédiment au microscope ; les hématies étaient un peu déformées mais en très grand nombre : la solution n'est pas hémolytique.

Cette solution, même après un an, n'a ni dépôt, ni précipité, ni gel.

L'HERMOPHÉNYL a été proposé par A. et L. LUMIÈRE en 1901 (63). C'est le mercuro-phénoldisulfonate de soude, il contient 40 % de Hg. Poudre chamois clair, très soluble dans l'eau ; ses solutions ont la réputation de ne pas être irritantes, d'après DESESQUELLE (6).

Une solution à 1 % de Hg, c'est-à-dire à 2,5 d'hermophényl, a un pH de 7,3. Cette solution ne précipite ni par les acides ni par les alcalis ; elle précipite en une minute par le sulfhydrate d'ammoniaque, et plus rapidement si on ajoute NaCl.

Une solution à 1 % d'hermophényl isotonique a la formule suivante :

Hermophényl.	2,5
NaCl.	0,5
H ² O, q. s. pr.	100 cc.

Cette solution a un pH 7,4.

Pour avoir une solution neutre, il faut la formule suivante :

Hermophényl.	2,5
NaCl.	0,5
HCl N/10.	24,5
H ² O, q. s. pr.	100 cc.

Cette solution ne coagule pas l'albumine et ne provoque pas d'hémolyse ; mais d'après DESESQUELLE, il est moins actif que le biiodure.

Le SOZOÏODOLATE est trop peu soluble dans l'eau ; on le solubilise par un iodure alcalin qui régénère HgI² (43).

Composés azotés

CYANURE DE MERCURE

Le plus important est le CYANURE ; c'est, en effet, un des rares sels organiques qui soit soluble dans l'eau et susceptible d'être alcalinisé sans précipitation. Il fut utilisé en 1874 en Angleterre par CULLIGWORTH.

D'après ROY (59), le pH de la solution au 1/100 est 6,70, c'est-à-dire un peu acide ; aussi, quelques auteurs préfèrent l'oxycyanure.

Pour qu'une solution de cyanure de mercure contienne 1 % de Hg, il faut 1,26 de cyanure %.

Pour rendre cette solution isotonique, il faut ajouter 0,62 de chlorure de sodium. L'addition de ce sel rend la solution alcaline, et pour avoir une solution de pH 7,4, il faut employer la formule suivante :

Cyanure de mercure.....	1,26
Chlorure de sodium.....	0,62
HCl N/1000.....	5 cc.
H ² O, q. s. pr.....	100 cc.

L'addition de *chlorure* de sodium remplace avantageusement l'emploi de l'oxycyanure de composition peu définie.

Cette solution, quoique renfermant du chlorure de sodium, ne provoque pas de coagulation, mais, au contraire, une hémolyse lente.

En 1917, BOUCHEREAUX (9) signale que l'*urotropine* atténue l'action corrosive des phénols. En 1922, BERTOUT (8) étudie les combinaisons de l'*urotropine* et

des sels mercuriels, entre autre du cyanure ; il obtient une combinaison HgCy^2 , $2 (\text{CH}^2)^6\text{N}^4$. C'est cette combinaison que DOURIS propose l'année suivante (26) en injection hypodermique sous le nom de « Véryl » BUSACCA (10), LE ROUZIC (59) l'emploient avantageusement en injection et en collyre.

Sans chercher de combinaison de cyanure de mercure et d'urotropine, j'ai établi une formule contenant ces deux composés, et satisfaisant aux conditions d'isotonie et de neutralité.

HgCy^2	1,26
Urotropine.	3,1
HCl N/10.	5 cc.
H^2O , q. s. pr.	100 cc.

Pour la même quantité de cyanure, le « Véryl » contient 1,40 d'urotropine.

La dose d'urotropine est encore inférieure à la dose toxique.

Cette solution ne coagule pas l'albumine, provoque une hémolyse lente.

MALONYLURÉES

M. FLEURY a étudié l'action des sulfate et chlorure de mercure sur les MALONYLURÉES dans le but de les distinguer par des réactions chimiques (59) (60).

Avec le chlorure, il n'obtient pas toujours un précipité, il faut des solutions concentrées. De plus, ces précipités ne paraissent être que des associations peu définies et le lavage les altère, en régénérant donc le chlorure de mercure.

L'acétate de mercure donne avec le véronal sodique un précipité qui, s'il n'a pas subi l'action de la chaleur, est soluble dans un excès de soude et précipitable immédiatement par le sulfhydrate d'ammoniaque. Après l'action de la chaleur, sa précipitation par le sulfhydrate est plus lente à se former.

L'oxyde de mercure est un peu soluble dans le véronal sodique à chaud ; mais la solution qui en résulte ne semble pas avoir d'avantages sur les autres combinaisons mercurielles organiques.

Le NOVASUROL, mercurichlorophénoxyacétate de sodium véronal, proposé par ZIELER en 1917, est employé comme diurétique ; ce composé n'est soluble dans l'eau qu'à la faveur d'un excès d'alcali.

Le 440 B, hydroxymercuripropanolamide de l'acide orthoacétylo-oxybenzoïque, de FOURNEAU et GIRARD, est aussi diurétique. Ce composé n'est soluble que dans les chlorures alcalins, et cette solution est très alcaline.

Le NEPTAL est une préparation de composition suivante :

440 B.....	0,092
NH ⁴ Cl.	0,060
Stovaïne.	0,005
H ² O, q. s. pr.....	1 cc.

La présence de stovaïne et la recommandation de faire les injections intramusculaires annoncent que l'injection est douloureuse; l'alcalinité en est une des causes, le pH est 8,4. Le point cryoscopique est Dt = — 3,5 (NaCl 8 % : Dt = 0,51).

Cette solution contient 0,039 Hg par cc.

Pour neutraliser cette solution au rouge de phénol, il faut pour 100 cc. de solution 4 cc. 4 de solution acide normale.

La neutralisation ne semble pas altérer la limpidité de la solution ; il y aurait avantage à la réaliser.

La solution neutralisée précipite très lentement par le sulfhydrate d'ammoniaque, ne coagule pas le sérum sanguin, ne provoque pas d'hémolyse.

Des combinaisons mercurielles d'ANTIPYRINE ont été étudiées en 1900 par ASTRE et VILLE (61) (62) (63), puis par EURY (64). Ces combinaisons sont solubles dans l'eau, plus solubles dans les solutions de NaCl, et précipitent rapidement par le sulfhydrate d'ammoniaque. Elles ne semblent pas avoir de supériorité chimiques ou thérapeutiques sur les autres combinaisons mercurielles organiques.

Les combinaisons PROTÉIQUES de mercure datent de STAUB en 1872 ; seule le peptonate a survécu. Le peptonate a été proposé par BAMBERGER de Vienne, et introduit en France par TERRILLON en 1880. JULIEN (10) en 1902 cite cette préparation comme difficile à réaliser et à peine mieux tolérée que celle de sublimé.

J'ai montré (65) que cette préparation contenait encore une grande quantité de sublimé que l'on pouvait retirer par l'éther, et qu'après un certain temps la solution déposait du calomel. Cette préparation pouvait être considérée comme une association de peptone et de sublimé.

Quoique la peptone soit un anticoagulant, son addition au sublimé n'empêche pas la coagulation de l'albumine.

Mais, en même temps qu'on peut constater la présence de sublimé dans la solution de peptonate de mercure, on peut aussi constater la présence de mercure dissimulé comme dans l'albuminate.

Si l'ALBUMINATE DE MERCURE n'est plus utilisé, il peut nous être utile à l'étude de ce qu'on appelle « mercure dissimulé » ; j'en reparlerai plus loin.

Composés arsénicaux organiques

Le CACODYLATE DE MERCURE est un sel soluble dans l'eau : sa solution précipite par les alcalis ; c'est donc un sel vrai qui régénère le sublimé en présence de chlorure de sodium.

Le MÉTHYLARSINATE DE MERCURE est insoluble dans l'eau, peu soluble dans une solution de chlorure de sodium, insoluble dans la soude ; son meilleur solvant, d'après M. PICON (30), est l'antipyrine. La formule d'une solution isotonique et neutre est la suivante pour 0,01 de Hg par cc.

Méthylarsinate de mercure.....	1,69
Antipyrine.	5,1
NaOH normal.....	45 cc.
H ² O, q. s. pr.....	100 cc.

Cette solution ne précipite pas par la soude, ne précipite pas immédiatement par le sulfhydrate d'ammoniaque : en 10'' ; mais coagule abondamment l'albumine.

L'HECTINE, benzo sulfone paramino phényl arsinat de soude peut être associé au mercure. Ce composé ne précipite pas par le sublimé ; par l'acétate de mercure il donne un précipité soluble dans le chlorure de sodium et soluble dans les alcalis, insoluble en milieu neutre. La solution alcaline ne précipite pas immédiatement par le sulfhydrate d'ammoniaque, en 3'' environ : elle précipite le sérum.

Le salicylate basique de mercure est soluble dans les alcalis ou les sels alcalins tels que le méthylarsinate de soude. Dans le commerce, on trouve une solution faite suivant ce principe (ENESOL) et qui contient environ 0,01 de Hg par cc.

Son abaissement cryoscopique Dt est 0,47 (sérum à 8 0/00 0,51).

Cette solution est très alcaline : pH 9,3, plus que la solution militaire de biiodure. 100 cc. sont neutralisés par 6 cc. 5 de HCl N ; cette solution est donc très douloureuse.

On peut la neutraliser sans précipitation ; la solution neutralisée ne coagule pas le sérum, ni ne provoque d'hémolyse.

Le tableau suivant résume les propriétés des composés mercuriels en solution aqueuse :

	Possibilité de préparer une solution isotonique et neutre	Coagulation	Hémolyse
HgCl ₂	+	+	
HgBr ₂	+	—	+
HgI ₂	+	—	+
Sels de la série aliphatique.	En présence de chlorure de sodium ne font que régénérer le sublimé.		
Phénol	—		
Salicylate	—		
Cyanure NaCl	+	—	+
Cyanure urotropine	+	—	+
Mercurochrome	+	—	—
Hermophényl.	+	—	—
Neptal	+	—	—
Peptonate	+	+	
Cacodylate	—		
Méthylarsinate	—		
Méthylarsinate antipyrine	+	+	

Considérations sur le "mercure dissimulé"

M. PICON (56) a étudié l'effet du sérum sanguin sur quelques solutions injectables mercurielles, il a constaté que la simple présence d'un volume égal de sérum sanguin augmente la dissimulation du mercure dans les solutions de benzoate et de méthylarsinate-antipyrine.

Cet état de dissimulation varie avec les conditions physiques des solutions.

Le sublimé, qui est le type des sels mercuriques, peut être dissimulé à tous les réactifs.

Pour le dissimuler vis-à-vis de la soude ou des iodures, il suffit d'ajouter une assez grande quantité de chlorure de sodium.

Si, comme l'a fait M. PICON, on ajoute à un volume de sérum sanguin un égal volume d'une solution d'un sel mercurique halogéné isotonique et neutre, on constate que s'il s'agit d'iodure ou de bromure, il n'y a aucun précipité, mais s'il s'agit de chlorure, il y a un abondant précipité. Ce précipité formé avec le chlorure est soluble dans les alcalis. Si on alcalinise suffisamment un mélange de sérum et de solution mercurielle, chlorure ou iodure, le mercure ne précipite plus par le sulfhydrate d'ammoniaque ; le retard à la précipitation peut être de 10 ou 20 minutes.

Or, on constate que les composés organiques où le mercure est le plus dissimulé sont ceux qui ne sont solubles que dans un excès d'alcali. D'ailleurs pour mettre dans ces composés le mercure en évidence par H^2S , il est recommandé d'être en milieu très acide.

Quel est donc le sort des composés mercuriels injectés ? La distinction entre composé minéral et composé organique, entre composé à mercure dissimulé et non dissimulé est dans la pratique moins nette qu'en théorie.

CHAPITRE II

COLLYRES MERCURIELS - LOTIONS

Les principes d'isotonie et de neutralité peuvent aussi s'appliquer aux collyres. Dans ce but, on n'emploie presque exclusivement que les sels minéraux. Le pH des larmes est le même que celui du sang.

Les collyres au sublimé, même neutralisés sont très douloureux, ceux au bromure ou à l'iodure le sont beaucoup moins. Comme antiseptique, ils auraient l'avantage sur l'azotate d'argent de ne pas précipiter avec les chlorures les larmes et pour cela d'être plus pénétrants. Les collyres au sublimé, même neutralisés, sont très douloureux, ceux au bromure ou à l'iodure le sont beaucoup moins.

Comme pour les injections, un mélange de chlorure et bromure est préférable ; je me suis servi de la solution de bromure pour injection que j'ai dilué avec une solution de chlorure de sodium à 8 0/00. Je n'ai pas vérifié si ce procédé donnait des solutions exactement isotoniques ; l'isotonie n'est qu'approximative et elle n'est pas indispensable pour atténuer la causticité des solutions. Ce procédé pourra même donner la facilité de calculer les quantités de sels par une formule algébrique :

$$\begin{array}{rcl} \text{NaBr} & = & \text{HgBr}^2 \frac{0,915}{1,8} \\ \text{NaCl} & = & 0,8 - 0,4 \text{ HgBr}^2 \end{array}$$

Seule la quantité de solution acide sera déterminée expérimentalement.

Pour les injections, on indique souvent la concentration par la quantité de mercure métallique par unité de volume ; pour les collyres, il est encore en usage d'indiquer la quantité de sel pour cent.

Nous aurons donc les formules suivantes :

HgBr ²	1	0,5	0,2	0,1
NaBr	0,51	0,21	0,105	0,51
NaCl	0,58	0,69	0,755	0,78
HCl N/100	2,2	2,1	2	1,9
H ² O, q. s. pr.	100	100	100	100

Ces solutions ne sont pas coagulantes, par conséquent pénètrent mieux dans les tissus.

Evidemment, ces solutions contiennent du mercure à l'état de sublimé; et on peut établir des formules contenant sublimé, bromure et chlorure de sodium. Voici des formules à base de sublimé, qui sont isotoniques, neutres et non coagulantes :

HgCl ²	1	0,5	0,2	0,1	0,01
NaCl	0,073	0,435	0,655	0,727	0,79
NaBr.	1,435	0,716	0,27	0,14	0,015
HCl N/100	2,2	2	1,9	1,8	N/1000 3,5
H ² O, q. s. pr. 100	100	100	100	100	100

Ces formules peuvent se traduire par les expressions algébriques suivantes : NaBr % = HgCl² × 1,435.

$$\text{NaCl \%} = 0,8 - \text{HgCl}^2 \times 0,727.$$

Pour la solution au 1/1.000, j'ai essayé de ne pas mettre de bromure, de dissoudre simplement le sublimé dans une solution de chlorure à 8/1.000. Une telle solution est presque isotonique. Nous avons vu page 23, qu'une solution de sublimé à 1,35/100 était isotonique en y ajoutant 0,75/100 de NaCl.

La solution suivante :

HgCl ²	1
NaCl	8
H ² O	1.000

a juste le pH 7,4 et coagule à peine le sérum sanguin ; alors que la solution à 2/1.000 de sublimé et contenant aussi 8/1000 de NaCl coagule manifestement le sérum.

On peut donc faire simplement les solutions de sublimé de titre inférieur à 1/1.000 en dissolvant le sublimé dans une solution de NaCl à 8/1.000 ; cette solution peut servir en gynécologie ou en oculistique.

Les solutions de sublimé au 1/1.000 attaquent les instruments de chirurgie ; l'attaque est très réduite dans les solutions neutralisées par addition de chlorure de sodium.

Ces solutions ainsi neutralisées ont un inconvénient : elles sont moins antiseptiques.

CONCLUSIONS

Dans ce travail, je me suis proposé d'établir diverses formules de solutions mercurielles isotoniques et neutres, en vue de réaliser leur administration d'une manière indolore, soit en injection, soit sous forme de collyres ou de lotions.

I. — SOLUTIONS INJECTABLES

1° *Composés minéraux.* — Parmi les composés minéraux de mercure que j'ai étudié, seuls sont utilisables les dérivés halogénés; mais tandis que le chlorure est coagulant, le bromure et l'iodure sont hémolytiques. Un mélange approprié de chlorure et de bromure évite la coagulation avec le minimum de pouvoir hémolytique.

2° *Composés organiques.* — Dans ce groupe, j'ai négligé l'étude des sels organiques ionisables, tel que le benzoate, car ils n'offrent aucun avantage sur les dérivés minéraux, puisqu'en présence du chlorure de sodium employé pour les dissoudre, ils régénèrent le sublimé.

a) J'ai établi des formules de solutions de dérivés comme le cyanure, dans lesquelles le mercure est dissimulé vis-à-vis des alcalis.

b) L'étude des composés où le mercure est dissimulé au sulfhydrate d'ammoniaque n'a pas toujours abouti à des formules pratiques; car mieux, le mer-

cure est dissimulé, plus il est difficile, en général, d'établir la formule d'une solution isotonique et neutre.

c) Avec le salicylate, qui a servi de type dans l'étude du mercure dissimulé, il est impossible d'obtenir une solution à la fois isotonique et neutre.

d) Le mercurochrome et l'hermophényle peuvent donner de telles solutions.

e) J'ai signalé que les solutions de neptal et d'éne-sol pouvaient être neutralisées et gagneraient à cette opération.

f) Les solutions injectables de composés organiques où le mercure est dissimulé vis-à-vis du sulfhydrate d'ammoniaque présentent l'avantage, lorsqu'elles sont isotoniques et neutres, de ne provoquer ni coagulation ni hémolyse.

II. — COLLYRES ET LOTIONS

Pour ces diverses préparations, je me suis borné à l'emploi des composés minéraux, et j'ai établi les formules de ces solutions en diluant simplement avec du sérum artificiel la solution isotonique et neutre de chlorure-bromure ci-dessus mentionnée. Ces solutions ne coagulent pas le sérum sanguin et ainsi pénètrent mieux dans les tissus.

Vu :

LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT,
TIFFENEAU,

Vu et permis d'imprimer

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ASTRE ET VILLE. — Nouvelle combinaison chlorurée de mercure et d'antipyrine. *C. R.*, 26-3-1900, t. 130, p. 837.
- (2) — Nouveaux dérivés mercuriques halogénés de l'antipyrine. *C. R.*, 7-5-1900, t. 130, p. 1256; *Bull. Soc. Chim.*, 3^e série, 1900, t. XXIII, p. 572.
- (3) — Sur une combinaison de l'oxyde mercurique avec l'antipyrine. *Bull. Soc. Chim.*, 3^e série, 1900, t. XXXIII, p. 841.
- (4) BARDON. — Composés mercuriels employés en injection hypodermique. Etude critique et comparative. *Th. Méd. Paris*, 1903.
- (5) BARTHÉLEMY, LAFAY, LÉVY-BING. — Note sur les injections d'iodure de mercure dans le traitement de la syphilis. *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 1902, p. 264.
- (6) — Note sur les injections de bi-iodure de mercure dans le traitement de la syphilis. *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.* 1902, p. 264.
- (7) BERLIOZ. — Nouveaux sels mercuriels injectables. *Progrès Médical*, n° 26, 27 juin 1903.
mine au point de vue chimique, physiologique et pharmaceutique. *Th. Ph. Nancy*, 1922.
- (8) BEYTOUT. — L'hexaméthylène-tétramine ou uroforque et pharmaceutique. *Th. Ph. Nancy*, 1922.
- (9) BOUCHEREAU. — Sur quelques combinaisons mercurielles de l'hexaméthylène-tétramine avec les phénols. *Th. Ph. Paris*, 1917.
- (10) BUSACCA. — Di alcune ricerche sul cianuro doppia di mercurio e esamétilentétramina proposto nella medicazion antisifilitica. *Archivio di farmacologia sperimentale*, 1924, serie 37, p. 186 et 193.

- (11) **CHÉRON.** — Du traitement de la syphilis par les injections intramusculaires de sérum artificiel bichloruré à doses intensives et éloignées. *Revue Médico-Chirurgicale des maladies des Femmes*, 1897 ; *Journal des maladies cutanées et syphilitiques*, 1898.

CHEVROTIER, v. LUMIÈRE.

- (12) **CHICANDARD.** — Sur les peptonates métalliques. *J. P. C.*, 5^e série, 1883, t. VII, p. 359.
- (13) **DALIMIER.** — Sur le bibromure de mercure. *Bull. Thér.*, 1907, p. 725.
- (14) **DELÉPINE.** — Etat dissimulé en chimie minérale. *Revue Scientifique*, 24-10-1905, p. 520.
- (15) — Sur les solutions dites de benzoate de mercure. *Bull. Ac. Méd.*, LXXXI, 1919, p. 552 ; *U. P.*, LX, 1919, p. 197.
- (16) **DELSART.** — Sur le soluté de peptonate de mercure. *B. S. P.*, oct. 1920, t. XXVII, p. 525.
- (17) **DESESQUELLE.** — Préparations mercurielles en injection hypodermique. *B. S. P.*, 1899, p. 31.
- (18) — Nouveaux méfaits des injections mercurielles. *B. S. P.*, 1906, p. 245 et 451.
- (19) — La question des injections mercurielles. *B. S. P.*, 1902, p. 258.
- (20) — Le benzoate de mercure en injection hypodermique dans le traitement de la syphilis. *Bull. Gén. Thér.*, 1902, t. 143, p. 28.
- (21) — Au sujet de l'action pharmacodynamique des composés mercuriels. *Bull. Soc. Thér.*, 1902, p. 485 et 602.
- (22) — Du choix des préparations mercurielles pour injections hypodermiques dans le traitement de la syphilis. *Arch. Gén. Médicales*, 1903, p. 934, 2080, 2780 ; 1903, p. 163.
- (23) — Sur les phénolates mercuriques. *Bull. Soc. Chim.*, 1892, t. VII, p. 755.
- (24) — Sur les phénolates mercuriques et les dérivés. *Bull. Soc. Chim.*, 3^e série, 1894, t. XI, p. 195 et 263 ; *J. P. C.*, 1894, 15^e série, t. XXIX, p. 227.

- (25) — Les phénolates mercuriques et certains de leurs dérivés ; leur valeur thérapeutique et expérimentale. *Th. Méd. Paris*, 1894.

DESMOULIÈRES, V. LAFAY ; V. PARIS.

- (26) DOURIS. — Un nouveau médicament mercuriel anti-syphilitique. Dérivé cyano-mercuriel de l'hexaméthylène-tétramine. *P. S. P.*, t. XXX, 1923, p. 76.

- (27) EURY. — Etude de quelques combinaisons de l'oxyde de mercure avec les pyrazzolones. *Th. Paris*, 1908.

- (28) FLEURY. — Action des sels de mercure sur les véronaux. *J. P. C.*, 8^e série, 1925, t. II, p. 465.

- (29) — Etude quantitative de l'action des sels de mercure sur les acides diallylbarbituriques. *Bull. Soc. Chim.*, 4^e série, 1925, t. XXXVII, p. 1656 ; 4^e série, 1926, t. XLIX, p. 99.

- (30) GENEVET. — Recherches physico-chimiques sur quelques solutés injectables. *Th. Un. Montpellier*, 1925.

- (31) GRANDVAL et LAJOUX. — Des salicylates mercuriques. *Ass. Fr. pour l'avancement des Sciences*. Congrès de Reims, 1880. *J. P. C.*, 5^e série, 1882, t. V, p. 39.

- (32) — Observation sur le salicylate de mercure. *J. P. C.*, 5^e série, 1889, t. XX, p. 5.

- (33) — Des salicylates mercuriques. *C. R. As. Sc.*, 1893, t. CXVII, p. 44.

GRANDVAL, voir LAJOUX.

- (34) GUILLAUMIN. — Sur la détermination colorimétrique de la concentration des ions H des liquides biologiques. *J. P. C.*, 7^e série, 1922, t. XXV, p. 173, 221, 306.

- (35) HERMANN. — Ueber einfache Gehaltsbestimmung der Sozoïdöl Queksilberpräparat eingeganger. *Arch. der Pharm.*, 1916, t. 254, p. 498.

HERMANN, voir RUPP.

- (36) VON HEYDEN. — Verfahren zur Herstellung fester wasserlöslicher Halogenquecksilber oxydulsalze in Kolloiden Form enthaltender Präparate. *D. R. P.*, 165, 282, 7-2-1903.
- (37) JULIEN. — A propos des injections mercurielles. *Bull. Gén. Thér.*, 1902, t. CXLIV, p. 165.
- (38) LAFAY. — La question des injections mercurielles. *Bull. Gén. Thér.*, t. CXLIV, 1902, p. 182 ; *Bull. Soc. Thér.*, t. VII, 1902, p. 433.
- (39) LAFAY et DÉMOULIÈRES. — Comment peut-on sans anesthésique augmenter la tolérance des injections mercurielles solubles. *La Clinique*, 1910, p. 278.
- (40) LAFAY. — Monographie rétrospective du bibromure de mercure. *Bull. Soc. Thér.*, 1907, 4^e série, t. XII, p. 273 ; *Bull. Thér.*, 1907, t. CLIV, p. 64.
- (41) — Médicaments mercuriels et le Codex. *La Clinique*, 1909, t. IV, p. 17.
- (42) — Nouvelle contribution théorique et chimique à l'étude des injections mercurielles. *Bull. Soc. Thér.*, 1902, t. VII, p. 475.
- (43) — Comment peut-on rendre les injections mercurielles indolores. *La Clinique*, 1910, t. V, p. 278.
- LAFAY, voir BARTHÉLEMY.
- (45) LAJOUX. — Le salicylate de mercure « dissimulé » et ses injections hypodermiques. *J. P. C.*, 6^e série, 1903, t. XVII, p. 412.
- (45) — Salicylate et méthylarsinate mercuriques basiques. Leur constitution. *J. P. C.*, 7^e série, 1915, t. XI, p. 279.
- (46) — Dosage du mercure dans les sels mercuriques basiques et ses isomères. *J. P. C.*, 7^e série, 1917, t. XV, p. 241.
- (47) LAJOUX et GRANVAL. — Médicaments chimiques inscrits au supplément du Codex 1899. Paris, Libr. Maloine. Voir aussi GRANVAL et LAJOUX.
- LANTENOIS, voir RONCHÈSE.

- (48) LASSAIGNE. — Action de l'albumine sur la solution de bichlorure de mercure et de sodium ou chlorhydrargyrate de sodium. *Ann. de Chimie-Physique*, 1837, t. LXIV, p. 105.
- (49) LÉGER. — Sur une solution injectable de benzoate de mercure. *J. P. C.*, 7^e série, t. XX, p. 145.
- (50) LEREDDE. — Traitement de la syphilis par le bibromure. *Bull. Thér.*, 1907, t. CLIV, p. 135.
- LÉVY-BING, voir BARTHÉLEMY.
- (51) LUMIÈRE (A. et L.) et PERRIN. — Action de l'oxyde de mercure sur quelques corps organiques. *C. R. Ac. Sc.*, 1901, t. CXXXII, p. 635.
- (52) LUMIÈRE (A. et L.) et CHEVROTIER. — Sur un nouveau corps organo-métallique du mercure. *C. R.*, 1901, t. CXXXII, p. 145.
- (53) MÉTAYER. — Injections intramusculaires de sublimé à doses rares et élevées dans la syphilis. *Th. Méd. Paris*, 1900.
- (54) PARIS et DÉMOULIÈRES. — Sur un point technique de la réaction de Wassermann. *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, n° 2, février 1912.
- (55) PELON. — Traitement de la syphilis par le bibromure de mercure. *Bull. Thér.*, t. CLIV, p. 575.
- PERRIN, voir LUMIÈRE.
- (56) PICON. — Sur la préparation du méthylarsinate de mercure et sur une solution injectable de ce sel. *J. P. C.*, 7^e série, t. XXIV, p. 379.
- (57) RAPILLY. — Contribution à l'étude du salicylate de mercure. *Th. Ph. Paris*, 1931, Maloine.
- (58) RONCHÉSE et LANTENOIS. — Sur l'emploi du fluorure de sodium pour la conservation des sérums hémolytiques. *Soc. Biol.*, LXXXI, 1918, p. 728.
- (59) LE ROUZIC. — Un cyanure de mercure organique. *Th. Méd. Bordeaux*, 1924.
- (60) ROY. — Etude de la concentration en ions H de quelques liquides injectables. *Th. Un. Paris*, 1925.

- (61) RUPP et HERMANN. — Zür Kenntniss von Hydrary-
rum benzoicum. *Arch. der Phar.*, 1914, CCLII,
p. 3.
- (62) SÖRENSEN. — Meddelelser fra Carlsberg Laborato-
riat. *Comptes Rendus du Laboratoire de Carl-
sberg*, 8^e vol., 1909-1910, p. 35.

VILLE, voir ASTRE.

- (63) WEBER. — Contribution à l'étude des dérivés phé-
noliques du mercure utilisés en pharmacie.
Th. Ph., 3 juin 1921.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
SOLUTIONS INJECTABLES	13
Historique	13
Méthodes générales	15
Isotonie	15
Etude de l'acidité	16
Etude de la coagulation et de l'hémolyse	17
Mercure métallique	19
Composés minéraux	20
Composés mercurieux	20
Composés mercuriques	22
Bichlorure de mercure	22
Bibromure de mercure	25
Biiodure de mercure	27
Oxyde de mercure	30
Sulfate de mercure	30
Hyposulfite double de mercure et sodium	30
Azotate de mercure	30
Phosphate de mercure	30
Arséniate de mercure	31
Atténuation de l'hémolyse des solutions minérales	32
Composés organiques	33
Composés non azotés	34
Série linéaire	34
Saccharose	34
Sels de la série linéaire	35
Série cyclique	36
Phénols	36
Acides cycliques	37
Salicylates de mercure	38
Mercurochrome	43
Hermophényl	45
Sozoiodolate	45

Composés azotés	46
Cyanure	46
Malonylurées	48
Novasurol	49
440 B.	49
Neptal	49
Combinaisons avec l'antipyrine	50
Combinaisons protéiques	50
Composés arsenicaux organiques	51
Cacodylate de mercure	51
Méthylarsinate de mercure	51
Hectine	51
Enesol	52
Résumé des propriétés des composés mercuriels en solution.	54
Considérations sur le mercure dissimulé.	55
COLLYRES MERCURIELS. LOTIONS.	57
CONCLUSIONS	61
BIBLIOGRAPHIE	63



IMPRIMERIE SPÉCIALE
DE
MM. VIGOT Frères



